



TITLE:

Gestonorone caproateその他の黄体ホルモン剤による良性前立腺肥大症の治療

AUTHOR(S):

CITATION:

Gestonorone caproateその他の黄体ホルモン剤による良性前立腺肥大症の治療. 泌尿器科紀要 1970, 16(9): 423-428

ISSUE DATE:

1970-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121171>

RIGHT:

Gestonorone caproate その他の黄体ホルモン剤 による良性前立腺肥大症の治療

ベルリン自由大学泌尿器科 (主任: Dr. R. Nagel 教授)

Nagel, R. and Bargenda, B.

TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY WITH PROGESTOGENS INCLUDING GESTONORONE CAPROATE

NAGEL, R. and HARGENDA, B.

*From the Department of Urology, Free University of Berlin Westend Clinic
(Director: Prof. Dr. R. Nagel)*

A total of 67 patients with benign prostatic hypertrophy have been treated with hydroxyprogesterone caproate, nortestosterone enanthate, and gestonorone caproate (SH 582) since 1965. A number of patients, especially those treated with SH 582, experienced a considerable subjective improvement, and dysuria could be frequently improved to a substantial degree, in any case much more than with the hitherto available, non-hormonal drugs. No significant side-effects were observed. Good results in another 3 cases of prostatitis treated with SH 582 are also described.

良性前立腺肥大症 (BPH) の形態上の発生が理解されて以来40年以上にもなるが (Reischauer), その原因についてはなにも知られていない。実験的研究から本症の発現はホルモン依存性であると考えられ、なかでもエストロゲン依存性が最もひんぱんに論じられている (Moszkowicz, Geissendörfer, de Jongh, Kaufmann). 60才では男子の約65%が本症による排尿困難を経験するが、そのうち1/3では尿流障害を除去するために手術を必要とする。しかしながらかなりの症例では外科療法を実施できない事実や、その他の症例でも残尿がないために手術を必要としないか、あるいは少なくとも治療当時ではまだ必要としない事実を考えると、たとえ排尿困難が存在する場合にも、保存療法が今なお好ましいわけである。

1965年 Geller らははじめて本症の治療に持続性の黄体ホルモン剤 17-hydroxyprogesterone caproate を用いてきわめて有望な成績を報告した。

1968年 Burger や Vahlensieck はさらに強力な黄体ホルモン剤である 17-hydroxy-19-norprogesterone caproate (gestonorone caproate=SH 582) を用いて優秀な成績を得ることができた。

1969年 Scott および Wade は cyproterone acetate 毎日 50 mg の投与で良好な成績を報告した。同ホルモンは黄体ホルモン作用のほか、抗アンドロゲン作用も有するものである。

1965年以来われわれは総計67例の BPH 患者を以下のステロイドにより治療した (Fig. 1)。

- 1) 17-hydroxyprogesterone caproate (20例)
- 2) 17-ethinyl-19-nortestosterone enanthate (norethisterone enanthate) (20例)
- 3) 17-norhydroxyprogesterone caproate (gestonorone caproate) (21+6例)

それぞれ Group I, II, III として以下に記載する

Group I

年令61~81才 (平均74.5才) の20例に hydroxyprogesterone caproate 1.0 g ずつ毎週2回投与した。投与期間は3~10カ月 (平均7.3カ月) であった (Fig. 2)。

成績

投与開始時には20例中8例で、2~24カ月間留置カテーテル (IC) を挿入していた。投与6カ月後および

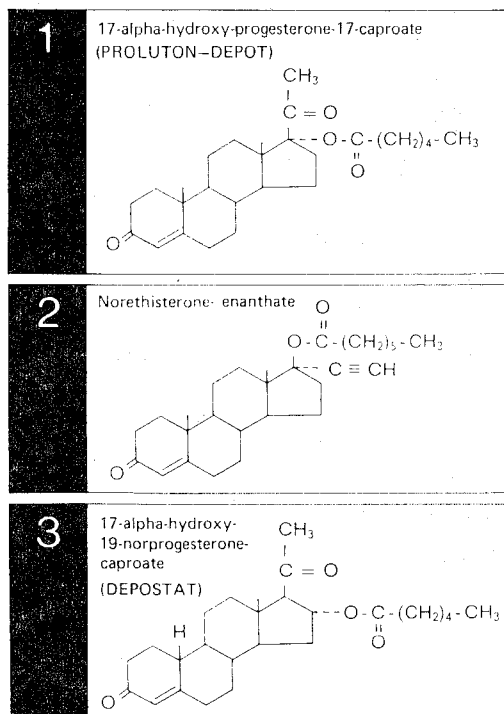


Fig. 1

Group I 17-hydroxyprogesterone-caproate			1
1	No. of patients:	20	
2	Age range:	61 - 81 y (mean 74.5)	
3	Duration of treatment:	3 - 10 months (7.3)	
4	Dosage:	2 x 1.0 g/week	

Fig. 2

10ヵ月後では、それら8例中2例が排尿可能となったが、約30 mlの残尿があった (Table 1)。

残尿量が120~220 mlであった4例中1例では50 ml以下に減少したが、いっぽう投与開始時に80 mlであった他の1例では、残尿量が増加し続けたために、結局ICの挿入が必要となった。残尿量増加のために他の1例では前立腺摘出が必要となった。

20例中7例で改善もしくは排尿障害の消失が認められた (Table 2, Fig. 3)。直腸診により前立腺は投与中にいくぶん硬化することが明らかであった。しかしながら大きさの著明な減少は認められなかった。内括約筋と精丘との距離は、尿道鏡を用いて測定した場合、肥大腺腫の症例では投与前5~6 cmであったが、投与終了時には最高1 cm減少した。腺腫が比較的小さい症例では、同距離には変化がなかったか、あるいは

Table 1

TAB 1 1 Group I: 17-hydroxyprogesterone-caproate Patients with indwelling catheters (IC) at start of treatment			
NO	Age	Duration of treatment (months)	Remarks
1	81	3	No spontaneous mictions. Expired after 3 months
2	73	4	No spontaneous mictions.
3	80	9	No spontaneous mictions. Subjective improvement
4	80	8	No spontaneous mictions. Subjective improvement
5	79	7	No spontaneous mictions. Parkinson's disease
6	80	7	No spontaneous mictions.
7	75	6	RUV 20 ml
8	76	10	RUV 30 ml. Local infiltration due to injections

はせいぜい0.5 cmの減少がみられたにすぎなかった。すべての数値は誤差の範囲内であり、有意性はない。

なお Geller らは前立腺の大きさを測定するのに膀胱尿道造影をおこなっているが、われわれは尿道鏡検査のほうがはるかに信頼性の高い測定法であると考えているので、同造影法はこれまでは用いていない。

副作用

注射部位に滲出物の形成が20例中3例に認められ

た。

Group II

年齢62~69才 (平均70.4才) の別の患者群20例に **norethisterone enanthate** (ethinylnortestosterone enanthate) を3~9ヵ月 (平均5.5ヵ月) 間投与した。4例には毎週200 mg、残り16例には2週ごとに200 mgを注射した (Fig. 4)。

成績

Table 2

TAB 2		Group I: 17-hydroxyprogesterone-caproate			
NO	Age	Duration of treatment (months)	RUV (ml) before after treatment		Remarks
1	61	4	30	30	Dysuria improved, treatment discontinued
2	73	3	30	20	Dysuria improved, treatment discontinued (heart failure)
3	71	8	40	20	—
4	71	10	70	80	—
5	64	8	75	130	Cardiac insufficiency. Inoperable condition
6	79	7	80	IC	Cardiac insufficiency. Inoperable condition. Subjective improvement
7	87	6	120	90	Local infiltration due to injections
8	75	6	125	40	Diabetes mellitus. Inoperable condition. Dysuria improved
9	61	7	130	120	Prostatectomy
10	74	10	220	120	Cardiac insufficiency. Inoperable condition. Dysuria improved
11	77	7	550(ATR)	20	Local infiltration due to injections
12	81	7	650(ATR)	30	—

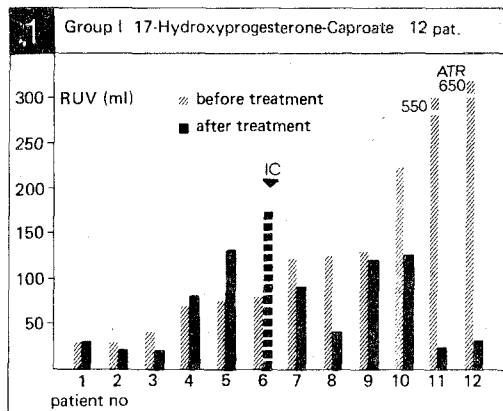


Fig. 3

Group II			2
Norethisterone-enanthate			
1	No. of patients:	20	
2	Age range:	62 — 69 y (70.4)	
3	Duration of treatment:	3 — 9 months (5.5)	
4	Dosage:	200 mg/week (4 patients) 200 mg/very 2 weeks (16 patients)	

Fig. 4

IC を使用していた12例中4例では4～7カ月後の残尿量はそれぞれ30, 100, 120および200 mlであった。したがって1例にのみ残尿量の著明な減少が認め

られた。他の3例では投与中に排尿可能となったために、カテーテルを一時的に除去できた。しかしその後それらの2症例では残尿量の新たな増大もしくは大量出血のために、電気切除または前立腺摘出が必要となった。

IC 非使用の8例では残尿量が30～250 mlであったが、投与による著明な減少は認められなかった (Fig. 5)。

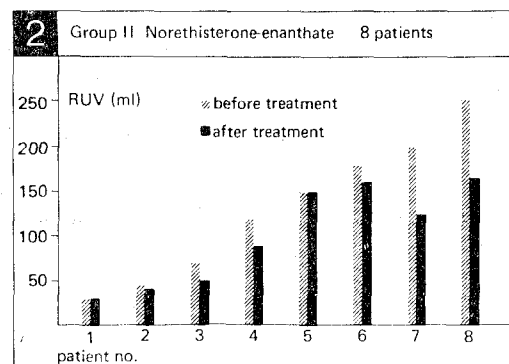


Fig. 5

すなわち本剤投与により著明な成果は得られなかった。

副作用

最初の数回の注射後2例に黄疸、3例に性欲の完全

な消失がみられた。20例中5例にのみ全身状態の改善が得られたに過ぎない。

Group III

年令56～89才（平均74.3才）の21例に SH 582 毎週 200 mg ずつ3～14カ月（平均7カ月）間投与した（Fig. 6）。

留置カテーテルを要した10例の成績

投与開始時、21例（平均年令79.6才）中10例が2週間～18カ月間 IC を使用していた。投与期間は3～14カ月（平均7.7カ月）間であった。

投与開始後6週～16カ月までに、3例でカテーテルの除去が可能となった。そのうち1例では4週間にわ

Group III SH 582 Gestonorone-caproate			3
1	No. of patients:	21	
2	Age range:	56 - 89 y (74.3)	
3	Duration of treatment:	3 - 14 months (7.0)	
4	Dosage:	200 mg/week	

Fig. 6

たり一時的に IC の再挿入が必要となった。しかし本症例は過去1年間は排尿が可能であり、残尿量は20～40 ml である。他の1例ではその後 TUR が必要となった。4例では実質的な自覚症状の改善が得られた（Table 3）。

Table 3

TAB 3		3		Group III: SH 582 Gestonorone-caproate Patients with indwelling catheters (IC) at start of treatment
NO	Age	Duration of treatment (months)	Remarks	
1	82	14	After 16 months RUV 40 ml, later on temporary IC (4 weeks), since 1 year without catheter, RUV 20-40 ml	
2	78	12	No spontaneous miction, IC. TUR after 3 months of treatment	
3	78	12	No spontaneous miction, IC; however, spontaneous miction after 6 months of treatment with PROGYNON - DEPOT (100 mg/mo). General condition reasonably improved.	
4	81	8	No spontaneous miction, IC; expired	
5	89	6	No spontaneous miction, still IC after 2 years of treatment	
6	76	6	IC removed after 2 months of treatment. Check-up after 2 years: RUV 20 ml. Transient mammary swelling, general condition good. Expired 3 years after treatment	
7	85	6	No spontaneous miction, IC; general condition improved	
8	67	5	No spontaneous miction, IC; expired 2 months after cessation of treatment	
9	79	5	After 6 weeks RUV 20 ml; general condition improved	
10	85	3	No spontaneous miction, IC	

IC 挿入の10例とは別に、年令56～80才（平均69才）の他の11例に対しても、SH 582 を投与した。前記2種の黄体ホルモン剤での治験と比較すると、本症例群では残尿量が排尿困難や夜間頻尿ほど著明ではなかった。用量は同じく毎週 200 mg であった。

留置カテーテルを要しなかった11例の成績

比較的少量の残尿量については著明な変化は見られなかったが、夜間頻尿については明らかに退行が認め

られた。排尿切迫感についても、症例によっては昼間にも認められたものであったが、同様に消退した（Table 4 および Fig. 7）。投与後全身状態の改善を患者が報告した事実は注目に値する。このことは夜間頻尿によって睡眠を妨げられることがはるかに少なくなったという事実によりもたらされたことはもちろんである。しかしながら著明な夜間頻尿を訴えていなかった症例も、投与前よりも活発にかつ元気になったと

Table 4

TAB 4	3	Group III: SH 582 Gestonorone-caproate Patients with predominant dysuric complaints							
		NO	Age	Du- ration of treat- ment (months)	RUV (ml) be after fore treatment		Nycturia be after fore treatment		Remarks
		1	69	6	—	—	2-3	0-1	—
		2	65	6	30	10	3-4	1-2	—
		3	74	8	30	10	5-6	1-2	Subjective improvement
		4	68	6	30	10	1	1	Expired
		5	80	10	30	30	4-5	1-2	Expired
		6	56	7	30 (ATR)	25	3	1	1 x ATR after 10 months, followed again by spontaneous mictions
		7	72	4	40	20	1-2	0-1	Severe dysuria. Free of symptoms after treatment. Temporary impaired potency. Testicular biopsy: normal
		8	70	5	50 (ATR)	10	2-3	0-1	Medical check-up after 3 years: excellent condition
		9	65	6	50	20	1-3	0-1	Medical check-up after 2 years: definite improvement
		10	68	6	50	—	1	0-1	Subjective improvement
		11	75	6	80	30	3	0-1	Excellent condition

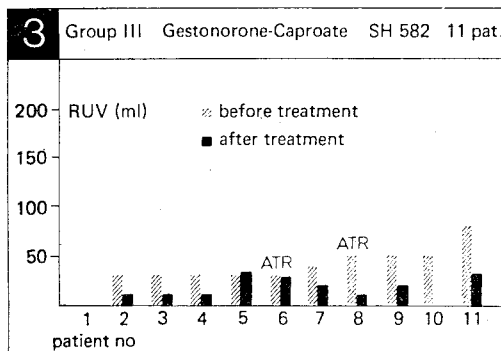


Fig. 7

報告している (Table 4).

上記の21例とは別にさらに年令の低い症例6例 (平均63才) に SH 582 を投与したが、これらでも同様であった。これらの症例も主として排尿困難や夜間頻尿のほかは活力の喪失も同時に訴えていた。平均投与期間は6.6か月であった。

年令の低い6例の成績

6例中5例は活力が出てきたと報告し、とくに2例は精力が改善したことを報告した。1例のみは持続的な排尿切迫感がごく軽度改善されたにすぎないと報告した。

特記すべきことは以上6例での用量は当初4週間の

み毎週 200 mg, その後は2週間ごとに 200 mg であったということである。このことから主として自覚症状に対する治療とか、残尿量がきわめて少ないか、あるいはまったく存在しない場合の治療には、200 mg 以下でもじゅうぶんであることが明らかである。この臨床所見は gestonorone caproate の作用期間に関する動物実験成績と一致する。

副作用

27例中1例 (69才) に性欲減退、他の1例に一過性の gynecomastia が見られた (Table 3, 4)。

尿流測定は目下進行中で、完成を見ていない。

考 按

前立腺腫に対する黄体ホルモン剤の作用機序はまだ知られていない。多量の残尿量を呈する BPH 患者での成功率はある程度限られてはいても、手術が不可能かもしれない手術を拒否するために留置カテーテルを挿入して置かなければならない患者では、試みるべき療法と考える。さらに SH 582 投与中にはこれまでのところ著明な副作用は認められなかった事実からしても、このような症例ではこの種のホルモン療法は望ましいものである。

黄体ホルモン剤、とくに gestonorone caproate は、BPH が原因で主として排尿困難はあるが、障害となる残尿がほとんど存在しないような症例では、最も有

効と考えられる。とくに患者の全身状態が最善でない場合、黄体ホルモン剤による治療が合理的と考えられる。なぜなら人生の残りの年月のうちに必ずしも手術を必要とするとは限らないからである。

しかしながらこれまでのところ症例数がきわめて少ないので、数カ月にもわたる黄体ホルモン療法後に、症例によっては留置カテーテルを除去できた事実および残尿量が減少した事実を、いかなる場合にも過大評価してはならない。

しかしこれらの制約にもかかわらず、多数の患者、とくに SH 582 投与の患者では、かなりの自覚症状の改善が得られ、また排尿困難は実質的に多くの症例で改善が見られ、その程度はいずれの症例でも、これまでに市販されている非ホルモン剤による場合よりもはるかにすぐれている、SH 582 のいま一つの利点は良好な耐容性が挙げられる。なぜなら本剤には実質的に副作用がないからである。

一方われわれはこれまでに得た経験から、Burger の意見にはいかなる場合にも賛同することができない。かれの意見では“SH 582 で得た成績はきわめて良好であるために、近い将来多くの症例において手術の施行は避けられると思う”ということである。さらにまた、Geller らが hydroxyprogesterone caproate を用いて得たと同じ良好な成績も、われわれはこれまでに得ることができなかった。

最後にわれわれの 1 人 (R. N.) が経験した慢性前立腺炎 3 例での治験成績についてふれておきたい。それらの症例では全身的な活力の完全な低下を訴えていた。抗生物質の投与により、いずれも前立腺炎の他覚症状がまったく消失していたものである。gestonorone caproate 6 回注射後全例で全身状態と前立腺症の著明な改善が認められた。しかしこの 1 回の治験成績から中年男子における慢性前立腺炎が SH 582 に特異的の適応症になるかどうかは今後の研究に待たねばならない。

(本論文は 1969 年 7 月 19 日東京でおこなわれた第 1 回 SH 582 シンポジウムで発表した。)

参 考 文 献

- 1) Burger, A. J. S.: The management of prostatism. *Med. Proc.*, **14**: 116, (1968).
- 2) Geissendörfer, R.: *Prostata. Geschlechts-*

hormone und Genese der sog. Prostatahypertrophie. Leipzig: J. A. Barth, 1940.

- 3) Geller, J., Bora, R., Roberts, Th., Newman, H., Lin, A. and Silva, R.: Treatment of benign prostatic hypertrophy with hydroxyprogesterone caproate. *J. amer. med. Ass.*, **193**: 121, 1965.
- 4) de Jongh, S. E.: Paradoxe Wirkungen von Follikelhormon (Menformon) bei männlichen Tieren; ihre Beeinflussbarkeit durch männliches Hormon. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **50**: 348, 1935.
de Jongh, S. E., Kok, D. J. und van der Woerd, L. A.: Paradoxe Wirkung des Follikelhormons bei männlichen Tieren II; die Beeinflussbarkeit durch gonadotropes Hormon; die Beziehungen zur Prostatahypertrophie. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **58**: 310, 1938.
- 5) Kaufmann, J.: Untersuchungen zur kausalen Genese der Prostatahypertrophie. *Z. Urol.*, **61**: 171, 1968; 229, 1968.
- 6) Moszkowicz, L.: Die Prostatahypertrophie und Intersexualität. *Virchow's. Arch.*, **284**: 438, 1932.
Biologische Grundlagen zum Problem des männlichen Klimakteriums (und zur Entstehung und Hormontherapie der Prostatahypertrophie). *Wien. klin. Wschr.*, **50**: 1443, 1937.
- 7) Reischauer, F.: Die Entstehung der sog. Prostatahypertrophie. *Virchow's. Arch.*, **256**: 357, 1925.
- 8) Scott, W. W. and Wade, J. C.: Medical treatment of benign nodular prostatic hyperplasia with cyproterone acetate. *J. Urol. (Baltimore)*, **101**: 81, 1969.
- 9) Vahlensieck, W. und Gödde, St.: Behandlung der Prostatahypertrophie mit Gestagenen. *Münch. med. Wschr.*, **110**: 1573, 1968.

(1970 年 6 月 29 日 特別掲載受付)